

(11)Publication number : 05-078109

(43)Date of publication of application : 30.03.1993

(51)Int.Cl.

C01B 25/32

(21)Application number : 03-239178

(71)Applicant : MITSUI TOATSU CHEM INC

(22)Date of filing : 19.09.1991

(72)Inventor : TAKAHASHI YUKIO
MATSUKI TAKETO

(54) PRODUCTION OF HYDROXYAPATITE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a hydroxyapatite having a desired atomic Ca/P ratio and a desired secondary particle diameter in good reproducibility.

CONSTITUTION: Aqueous solution of phosphoric acid is added dropwise to aqueous slurry of CaO and/or Ca(OH)₂ to produce a seed crystal slurry which is a fine particulate hydroxyapatite slurry. While the pH of the slurry is kept constant, the aqueous slurry of CaO and/or Ca(OH)₂ and aqueous solution of phosphoric acid are simultaneously added dropwise to the seed crystal slurry to produce the hydroxyapatite.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

24.09.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3247896

[Date of registration]

02.11.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-78109

(43) 公開日 平成5年(1993)3月30日

(51) Int.Cl.⁵

C 0 1 B 25/32

識別記号

庁内整理番号

Q 7305-4G

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数3(全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平3-239178

(22) 出願日 平成3年(1991)9月19日

(71) 出願人 000003126

三井東圧化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 高 橋 幸 男

山口県下関市彦島迫町七丁目1番1号 三

井東圧化学株式会社内

(72) 発明者 松 木 武 人

山口県下関市彦島迫町七丁目1番1号 三

井東圧化学株式会社内

(54) 【発明の名称】 ヒドロキシアパタイトの製造方法

(57) 【要約】

【構成】 CaO及び／またはCa(OH)₂の水性スラリーに磷酸水溶液を滴下し、微粒ヒドロキシアパタイトスラリーである種晶スラリーを生成させる。次いで種晶スラリーに、pHを一定に保ちながら、CaO及び／またはCa(OH)₂の水性スラリーと磷酸水溶液を、同時に滴下してヒドロキシアパタイトを生成させる。

【効果】 所望のCa/P原子比、所望の二次粒子径のヒドロキシアパタイトを再現性よく得る。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 CaO 及び/または Ca(OH)_2 の水性スラリーとリン酸水溶液とから、バッチ式反応方法でヒドロキシアパタイトを製造する方法において、

(A) 該水性スラリーにリン酸水溶液を滴下し、微粒ヒドロキシアパタイトスラリーを得、

(B) 引き続き、該微粒ヒドロキシアパタイトスラリー中に該水性スラリーとリン酸水溶液とを、反応スラリーのpHを一定に保ちながら、同時に滴下し反応させることを特徴とするヒドロキシアパタイトの製造方法。

【請求項2】 CaO 及び/または Ca(OH)_2 の水性スラリーとリン酸水溶液とから、バッチ式反応方法でヒドロキシアパタイトを製造する方法において、

(A) 該水性スラリーにリン酸水溶液を滴下し、微粒ヒドロキシアパタイトスラリーを得、

(B) 引き続き、該微粒ヒドロキシアパタイトスラリー中に該水性スラリーとリン酸水溶液とを、反応スラリーのpHを一定に保ちながら、同時に滴下し反応させ、

(C) 最後に、該反応スラリーにリン酸水溶液を所望するCa/P原子比になるまで滴下して、反応完結させることを特徴とするヒドロキシアパタイトの製造方法。

【請求項3】 反応スラリーのpHが7.0~12.0の範囲内である請求項1、2何れかの方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上利用分野】本発明は、ヒドロキシアパタイトの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】ヒドロキシアパタイト（以下、ヒドロキシアパタイトをHAPと略記する）は、骨や歯の無機質と組成が近似していることから、近年バイオセラミックス用の原材料、またタンパク質、核酸等の高分子物質の分離を目的としたクロマトグラフィー用の充填剤として用いられている。HAPについては、古くから多くの文献や特許などにその製造方法が知られている。

【0003】 主要なものとして次のようなものがある。

(1) 湿式法

一般的には、水酸化カルシウムまたは酸化カルシウムの水性スラリーとリン酸水溶液とを反応させ、ヒドロキシアパタイトを析出させる方法。

(2) 水熱合成法

オートクレーブ中で無水リン酸水素カルシウムとリン酸を100~500℃、1~500気圧の条件下で約48時間反応させる方法。

(3) 乾式合成法

特開昭53-111000号公報に開示されている $\text{Ca}_9\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の固体とカルシウム化合物群のうち、1種以上を混合し1000~1300℃固相反応させて結晶質アパタイトを製造する方法等がある。

【0004】

2

【発明が解決しようとする課題】上記(2)の方法も(3)の方法も共に高温や高圧で反応を行うため装置が高価なものとなり、さらに装置の操作も複雑かつ消費するエネルギーも莫大なものとなる欠点がある。

【0005】上記の(1)の方法は、バッチ式反応法で行うのが一般的であるが、上記の装置上の問題点は発生しない。しかし該湿式法のバッチ式反応法、すなわち、たとえば水酸化カルシウムまたは酸化カルシウムの水性スラリーにリン酸水溶液を滴下して、HAPを生成させる反応方法では、コロイド状のHAPが生成するために、所望するCa/P原子比のHAPを再現性よく得られない欠点があった。又、反応が進行するにつれ、粘度が大きくなり攪拌が困難となる。そのため、強力な攪拌装置が必要となる。そこで、実際は一度に少量しか製造できなかった。

【0006】また、この湿式法で得られたHAPは、例えばクロマトグラフィーの充填材として使用する場合には二次粒子径が小さ過ぎる。そこで、使用に際しては造粒法等により二次粒子径を大きくしなければならず、造粒工程等が必要となり、工程が煩雑となる問題点があった。

【0007】バッチ式反応方法は、少量多品種のものを製造するのに好都合な手段であり、また水酸化カルシウムとリン酸とから得られるHAPは、副生物からの不純物の混入が全くないことからすぐれた製造方法である。

【0008】しかし、上記のように所望するCa/P原子比のHAPを再現性よく得られず、又、反応段階で粒径をコントロールできないという欠点があるため、実用上障害となっていた。

【0009】本発明の目的は、上記欠点を解決し、所望するCa/P原子比のHAPを再現性よく、また所望する粒径を有するHAPのバッチ式製造方法を提供することにある。

【0010】

【問題を解決するための手段】本発明者らは上記状況に鑑み、種々検討を行った結果、一旦種晶を生成させた後pHを一定に保ち反応させることにより、コロイド状HAPの生成を防ぎ、再現性よく、所望のCa/P原子比および二次粒子径のHAPを製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】すなわち本発明は、 CaO 及び/または Ca(OH)_2 の水性スラリーとリン酸水溶液とから、バッチ式反応方法でヒドロキシアパタイトを製造する方法において、該水性スラリーにリン酸水溶液を滴下し、微粒ヒドロキシアパタイトスラリーを生成させ、引き続き該微粒ヒドロキシアパタイトスラリー中に、該水性スラリーとリン酸水溶液とを反応スラリーのpHを一定に保ちながら同時に滴下して反応させ、最後に必要に応じて、リン酸水溶液を所望するCa/P原子比になるまで滴下して反応完結させるヒドロキシアパタイトの製造方法である。

3

【0012】以下発明を更に詳しく説明する。本発明に使用される原料である CaO 、 Ca(OH)_2 は市販のものをそのまま使用することができる。又、 CaCO_3 を 800°C 以上の温度で燃焼して得たものでもよい。もう一方の原料であるリン酸も市販のものをそのまま使用出来る。

【0013】本発明の反応方法は、まず CaO 及び/または Ca(OH)_2 の水性スラリーにリン酸水溶液を滴下し、微粒ヒドロキシアパタイトスラリー（以下、ここで生成したスラリーを種晶スラリーと称する）を生成させる。この時の CaO 及び/または Ca(OH)_2 の水性スラリーの濃度は、30重量%以下が好ましい。30重量%以上の場合、スラリー粘度が高くなり、攪拌困難となり好ましくない。一方、リン酸水溶液の濃度は75重量%以下が好ましい。75重量%以上では、反応スラリー中に高酸濃度部が発生しやすくなり、第二リン酸カルシウム等のHAP以外のものが生成するために好ましくない。リン酸水溶液の滴下は、設定pH値になるまで行う。

【0014】次に該種晶スラリーに、 CaO 及び/または Ca(OH)_2 の水性スラリーとリン酸水溶液とをpHを一定に保ちながら同時に滴下し、微粒のHAPを結晶成長させて、二次粒子径をアップさせる。

【0015】本発明の設定pHは $7.0 \sim 12.0$ が好ましい。特に好ましくは $9.0 \sim 12.0$ である。スラリーのpHが $7.0 \sim 12.0$ をはずれると、所望するCa/P原子比を有するHAPが再現性よく得られない。これはpHが 7.0 以下の場合、反応スラリー中に高酸濃度部が発生しやすくなり、HAP以外のたとえば第二リン酸カルシウムが生成するからである。またpHが 12.0 以上では、結晶成長が遅くなり、従来法の湿式法と同様のコロイド状HAPが生成するからである。

【0016】このpHの設定値により、二次粒子径の大きさを制御することができる。すなわち、pHを強塩基性に設定する程二次粒子径の小さいものを生成させることができる。また、pHを強塩基性に設定する程、Ca/P原子比の高いものが生成する。具体的には上記pH範囲では、平均二次粒径で $1 \sim 10 \mu\text{m}$ 、Ca/P原子比で $1.4 \sim 1.75$ のものが生成する。したがって所望する物性のHAPが得られるpH値を選定すればよい。

【0017】仕込みCa/P原子比が、所望のCa/P原子比より大きい場合は、最後に、該得られた反応スラリーにリン酸水溶液を所望するCa/P原子比になるまで滴下して、反応を完結させる。本発明の反応温度は、特に限定するものではないが室温 $\sim 100^\circ\text{C}$ 程度の範囲が好ましい。また、本発明は特に強力な攪拌を行わなくても、通常の攪拌程度で十分実施される。

【0018】本発明の反応は、上記に述べたとおりであるが、種晶スラリーの割合を変えることによってまた、二次粒径を制御することが出来る。すなわち、種晶スラリーの割合を少なくすれば二次粒径の大きなHAPを生成させ、反対に多くすれば二次粒径の小さなHAP

4

を生成させることができる。種晶HAPの割合は全生成HAP量の60重量%以下が好ましい。60重量%以上の場合、結晶が十分に成長しないので、コロイド状HAPが生成し、従来技術の湿式法と同様に再現性に乏しいHAPしか得られないので好ましくない。

【0019】具体的な二次粒子径は、前述のとおり反応のpHにもよるが、たとえばpH 9.5 、種晶量30%の場合平均粒子径で約 $5 \mu\text{m}$ のHAPが得られる。本発明の反応方法で得られた反応スラリーから粉末のHAPを得るには、反応終了後、通常の方法の濾過、洗浄、乾燥を行えばよい。

【0020】以上のように、本発明は予めpH及び種晶量等の条件とCa/P原子比及び二次粒径等の物性との関係を求めることにより、所望の物性のHAPを製造することが可能となる。

【0021】以下、本発明の具体的な実施例によりさらに詳細に説明する。以下、%は特に指定しない限り重量%を示す。

【0022】

【実施例】

実施例1

攪拌機付ステンレス鋼製の内容量 15 l の反応器に、10% Ca(OH)_2 水性スラリー 3000 g を仕込み、50%リン酸水溶液を 4.7 g/min のスピードで、反応スラリーのpHが 9.5 になるまで滴下した。この時の50%リン酸水溶液の滴下量は 467 g であった。

【0023】引き続きこの反応スラリー中へ10% Ca(OH)_2 水性スラリー 7000 g を 35 g/min のスピードで、また50%リン酸水溶液を反応スラリーのpHが 9.5 を保つように、滴下スピードを調節しながら、両原料を同時に滴下した。滴下時間は200分で50%リン酸水溶液の滴下量は、 1100 g であった。最後に仕込原子比Ca/Pが 1.67 となるように50%リン酸水溶液を 18 g 滴下し、熟成を1時間行い反応を終了した。反応は 50°C で行った。得られた反応スラリーを常法の濾過、水洗、乾燥を行い、白色の粉末を得た。

【0024】この粉末の化学分析、粒径測定（沈降法：堀場製作所製CAPA-700を使用）、X線回折分析を行った結果、Ca/P原子比が 1.67 の平均粒径が $5.0 \mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイト単一相であることが判った。

【0025】実施例2

実施例1の反応pH 9.5 を 11.5 へ変えた以外は実施例1と同条件で、同様の操作をした。なお、50%リン酸水溶液の滴下量は、種晶スラリー反応時で 454 g 、原料同時滴下反応時で 1084 g 、Ca/P原子比調整時で 47 g となった。得られた白色粉末は、Ca/P原子比が 1.67 の平均粒径が $1.2 \mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイト単一相であった。

【0026】実施例3

実施例2の種晶の割合を30%から10%に変えた以外は、実施例2と同条件で同様の操作をした。なお、50%リン

5

酸水溶液の滴下量は、種晶スラリー反応時に 151 g、原料同時滴下反応時に 1384 g、Ca/P 原子比調整時に 50 g となった。得られた白色粉末は、表 1 に示す様に実施例 2 と比較して、平均粒径のみが 1.2 μ m から 2.0 μ m と大きくなった HAP であった。

【0027】実施例 4

実施例 1 の反応 pH 9.5 を 8.0 へ変えた以外は実施例 1 と同条件で、同様の操作をした。なお、50% リン酸水溶液の滴下量は、種晶スラリー反応時に 476 g、原料同時滴下反応時に 1290 g、Ca/P 原子比を調整するための 50% リン酸水溶液の滴下は、実施しなかった。得られた白色粉末は、Ca/P 原子比が 1.50 の平均粒径が 7.0 μ m の Ca*

6

* 欠損ヒドロキシアパタイトの単一相であった。

【0028】実施例 5～6

表 1 に示す反応温度、Ca(OH)₂ スラリー濃度、リン酸水溶液濃度で実施例 1 と同様の操作をした。得られた白色粉末は、表 1 に示すとおり実施例 1 のものと同一であった。リン酸水溶液の滴下量は、実施例 5 では種晶スラリー反応時に 467 g、同時滴下反応時に 1100 g、Ca/P 原子比調整時に 18 g であった。また、実施例 6 では種晶スラリー反応時に 389 g、同時滴下反応時に 917 g、Ca/P 原子比調整時に 15 g であった。

【0029】

【表 1】

実 施 例		1	2	3	4	5	6
反 応 条 件	種晶割合(%)	30	30	10	30	30	30
	同時滴下反応pH	9.5	11.5	11.5	8.0	9.5	9.5
	反応温度	50	50	50	50	80	80
	Ca(OH) ₂ スラリー濃度(%)	10	10	10	10	10	5
	リン酸水溶液濃度(%)	50	50	50	50	50	30
生 成 分 物 析 結 果	Ca/P 原子比	1.67	1.67	1.67	1.50	1.67	1.67
	平均粒径 (μ m)	5.0	1.2	2.0	7.0	5.0	5.0
	X線解析	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP	HAP

【0030】比較例 1

実施例 1 と同一の反応器に 10% Ca(OH)₂ スラリー 10 kg を仕込み、Ca/P 原子比が 1.67 に相当する量の 50% リン酸水溶液 1585 g を 5 時間で滴下し、熟成を 1 時間行い反応を終了した。得られた反応スラリーを、常法の濾過、水洗、乾燥を行い、白色粉末を得た。反応条件及び生成物の分析結果を表 2 に示す。表 2 に示す様に仕込 Ca/P 原子比を 1.67 としても得られたものは 1.67 以外で X 線解析では CaHPO₄ が混入していた。

【0031】比較例 2～3

Ca(OH)₂ スラリー濃度及びリン酸水溶液濃度を表 2 に示すようにかえた以外は比較例 1 と同様の操作を行った。リン酸水溶液は比較例 2 では 1321 g、比較例 3 では 2642 g 滴下した。表 2 に示す様に仕込 Ca/P 原子比を 1.67 としても得られたものは 1.67 以外で、比較例 2 の生成物には CaHPO₄ が混入していた。

【0032】

【表 2】

40

比較例		1	2	3
反条	Ca(OH) ₂ スラリー濃度(%)	10	5	5
応件	リン酸水溶液(%)	50	30	15
生分 成析 物結 果	Ca/P原子比	1.57	1.62	1.71
	平均粒径(μm)	0.1	0.1	0.1
	X線解析	DCP HAP	DCP HAP	HAP

備考 DCP : CaHPO₄

【0033】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば所望するCa/P原子比のHAPを再現性よく出来る。また、反応条件である種晶の割合、反応pHをかえることにより所望するCa/P原子比、平均粒径を有するHAPを

20

得ることが出来る。また、攪拌が特に強力である必要はない等、操作上も有利な方法である。本発明は、特別な装置や工程を用いずに、再現性よく所望の物性のHAPを提供するものであり、その意義は極めて大きい。